

L'INTRADERMOTUBERCULATION COMPARATIVE SUR LE TERRAIN : Eléments épidémiologiques d'interprétation *

Geneviève André-Fontaine ^[1], N. Ruvoen-Clouet ^[1]
et J.P. Ganière ^[1]

Résumé

L'utilisation de l'intradermotuberculation comparative dans le but de différencier l'infection due aux bacilles tuberculeux, des infections dues aux autres mycobactéries, ne peut être mise en oeuvre que sur des cheptels. L'interprétation peut être rendue difficile quand le lot d'animaux choisis pour sa réalisation n'est pas représentatif du cheptel, introduisant des biais de sélection (animaux d'âges groupés, animaux ayant déjà réagi à l'intradermotuberculation simple).

Ces difficultés sont évoquées à partir d'exemples du terrain.

Summary

The use of a comparative tuberculin skin test to distinguish between infection linked to tuberculous bacillus and infections linked to other mycobacteria can only be applied in case of herds, not in case of individuals. Interpretation can be difficult when the sample of animals chosen for the test is not representative of the herd, introducing then sampling bias (age grouped animals, animals after a first single tuberculin skin test). These difficulties are presented from field experienced examples.



La prophylaxie de la tuberculose bovine, fondée sur la tuberculination, a permis d'assainir le cheptel bovin français et d'arriver à une situation épidémiologique telle qu'elle permet l'allègement du rythme des contrôles. Avec cette situation satisfaisante apparaissent de nouvelles difficultés qui tiennent à ses conséquences sur l'équilibre des populations microbiennes et, par la même,

sur les moyens de dépistage disponibles. Cet aspect conduit donc à une utilisation élargie de l'intradermotuberculation comparative chez les bovins. Néanmoins, cette méthode, pour efficace qu'elle soit, se révèle parfois sur le terrain d'interprétation délicate.

* Article reçu le 13 juillet 1993, accepté le 20 décembre 1993

[1] Unité de pathologie infectieuse, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, C.P. 3013, 44087 Nantes cedex 03, France

Après avoir rappelé les raisons du développement de l'emploi de l'intradermotuberculation comparative (sans en évoquer les indications et la réalisation pratique déjà largement développées - cf. Note de Service DQ/SVSPA/N.85/N° 8123 du

23/10/85), notre propos est de présenter quelques cas de figures rencontrés, et d'aborder les éléments épidémiologiques nécessaires à l'interprétation de cette méthode, interprétation souvent délicate sur le terrain.

I - RAPPELS SUR LES RAISONS DE LA MISE EN PLACE DE L'INTRADERMOTUBERCULATION COMPARATIVE

A - RAISONS TECHNIQUES

Comme tout test biologique, l'intradermotuberculation simple présente des qualités qui varient avec les conditions dans lesquelles elle est employée, en particulier les conditions épidémiologiques de l'infection dépistée. En effet, la valeur prédictive positive d'un test est fonction de la prévalence de l'infection. Moins l'infection est fréquente, moins est élevée la probabilité que l'animal détecté « positif » par le test, soit un animal authentiquement « infecté » par le bacille tuberculeux (interprétation habituelle de l'intradermotuberculation simple) [1, 2]. En termes de terrain, le nombre de « faux » positifs augmente.

B - RAISONS D'ÉCOLOGIE MICROBIENNE

Les équilibres microbiens sont fragiles et soumis à évolution au même titre que toute autre population. L'intervention humaine directe que constitue la mise en oeuvre de mesures de prophylaxie modifie ces équilibres ; avec la disparition des « grands » pathogènes, les germes opportunistes ont ... plus d'opportunités d'infecter (sinon de rendre malades) des animaux cibles. Ce phénomène ne peut qu'être amplifié au sein d'une famille telle que les mycobactéries pour laquelle on sait qu'il existe une immunité « dite de prémunition ». Ce type d'immunité, habituellement limité au sein des mycobactéries appartenant au groupe des tuberculeuses (*tuberculosis*, *bovis*, *africanum* et *microti*), sous-entend qu'un animal infecté par une mycobactérie a toute chance de devenir

résistant à une infection par une autre mycobactérie. Cependant, ce principe, base de la vaccination humaine par le BCG, n'est vérifié que si l'individu prémuni n'est pas exposé à un germe de très forte virulence, ou d'une virulence plus limitée mais avec une pression infectieuse très importante.

La compétition naturelle entre mycobactéries capables d'infecter les bovins a donc été totalement modifiée par l'extraordinaire recul de *M. bovis*, obtenu grâce aux mesures de prophylaxie associant dépistage-élimination. Concrètement, la population bovine est devenue globalement très réceptive à toute infection mycobactérienne. La théorique adaptation d'une mycobactérie à une espèce animale donnée (d'où les dénominations de *M. avium*, de *M. bovis*, etc.), si elle reste relativement vérifiée sur le plan du pouvoir pathogène, est donc totalement à reconsidérer si l'on ne prend en compte que le seul pouvoir d'infecter et donc de sensibiliser l'animal.

C - RAISONS MICROBIOLOGIQUES

Bien que les mycobactéries présentent de nombreux antigènes et allergènes différents, une population animale reconnaîtra préférentiellement sur le plan immunitaire, les mêmes allergènes. Ce qui veut dire qu'au sein d'une population animale homogène infectée par une mycobactérie donnée, comme *M. bovis*, la sensibilisation des animaux se fait vis-à-vis d'allergènes très représentés dans la tuberculine bovine (actuellement extrait protéique purifié d'un milieu de culture de *M. bovis*).

Néanmoins, cette homologie de réponse n'est que collective. A l'échelon individuel, quoiqu'effectivement infectés par *M. bovis*, certains animaux testés avec une « tuberculine » dérivée d'une autre mycobactérie (« sensitine »), peuvent avoir une reconnaissance hétérologue très importante, voire excessive par rapport à la réaction homologue.

Tous ces éléments expliquent la mise en place de l'intradermotuberculination comparative. Au sein d'une population homogène (exemple : un

élevage dans lequel les apports extérieurs sont très limités et contrôlés), on procède à la comparaison de la réactivité des animaux vis-à-vis de deux tuberculines, l'une représentative des mycobactéries appartenant au groupe des « tuberculeuses », l'autre représentative des autres mycobactéries dites « non tuberculeuses » dont *avium-intracellulare*, *paratuberculosis* ainsi que de nombreuses saprophytes ou opportunistes.

II - ETUDE DE TROIS EXEMPLES

A - GAEC NIC...

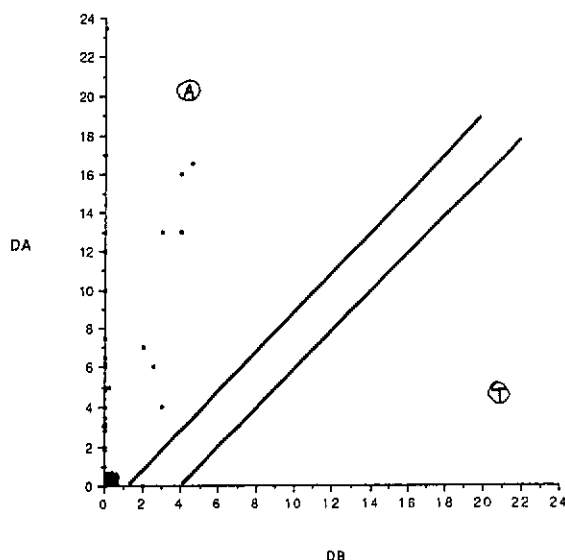
Dans ce GAEC indemne de tuberculose depuis plusieurs années, assurant son propre renouvellement, 9 animaux sur les quelque 70 Holstein de haute valeur génétique répondent de façon douteuse ou positive à l'intradermotuberculination simple réalisée dans le cadre de la prophylaxie obligatoire.

Le contexte répond donc typiquement aux indications de l'intradermotuberculination comparative (IDC), qui est réalisée 2 mois après la tuberculination simple.

RESULTATS (figure 1)

On constate qu'à de très fortes variations du pli cutané au point d'injection de la tuberculine aviaire ($dA \geq 10$ mm pour 9 animaux) sont associées des variations non négligeables au point d'injection de la tuberculine bovine (dB) bien qu'aucune n'excède 4 mm.

Figure 1 : GAEC NIC



INTERPRETATION

Les sensibilisations détectées par la tuberculine bovine lors de l'intradermotuberculination simple sont bien des sensibilisations à attribuer à une mycobactérie. Néanmoins, la plus grande réactivité du cheptel vis-à-vis de la tuberculine aviaire (zone A sur la figure) démontre qu'une mycobactérie du groupe des tuberculeuses ne peut être incriminée (cette dernière hypothèse se serait traduite sur la figure par un nuage de points correspondant à la zone marquée T).

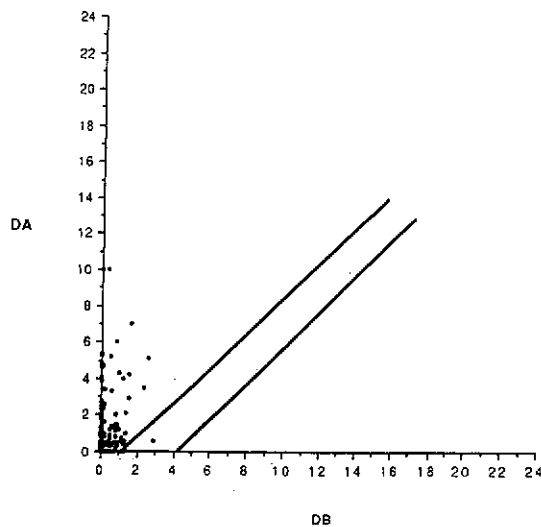
Cependant, pour 7 animaux, la nette hypersensibilité détectée avec la tuberculine bovine pourrait entraîner, s'ils étaient vendus et tuberculés dans les conditions habituelles des achats, des actions en réhabilitation, extrêmement dommageables pour le vendeur.

Le cheptel est donc bien indemne de tuberculose bovine, mais sa sensibilisation par une mycobactérie « non tuberculeuse » peut perturber les échanges avec d'autres exploitations.

Cette situation peut-elle persister ? En d'autres termes, combien de temps les animaux présenteront-ils un état d'hypersensibilité détectable par les tuberculines ? Pour tenter de répondre à cette question, une nouvelle IDC a été réalisée 8 mois plus tard, sur les mêmes animaux, aucun n'ayant été éliminé.

Les résultats sont présentés sur la figure 2. On constate une défervescence globale des sensibilisations vis-à-vis des deux tuberculines. Seuls 3 animaux développent encore un léger état d'hypersensibilité vis-à-vis de la tuberculine bovine. Il est à noter que pour l'un d'entre eux, la réaction à la tuberculine bovine reste supérieure à celle observée avec la tuberculine aviaire. Pour cet individu, la réactivité hétérologue est devenue plus importante que la réactivité homologue. Huit mois plus tôt, cet animal réagissait plus fortement à la tuberculine aviaire et il n'est pas, épidémiologiquement parlant, pensable qu'il soit contaminé par une autre mycobactérie que celle responsable de la sensibilisation de l'ensemble du troupeau.

Figure 2 : GAEC NIC



B - EARL PAI ...

Cette exploitation laitière, indemne de tuberculose depuis plus de 4 années, introduit régulièrement des animaux contrôlés. Sur le plan géographique, elle se trouve dans une zone où ont été éliminés de nombreux foyers de tuberculose bovine.

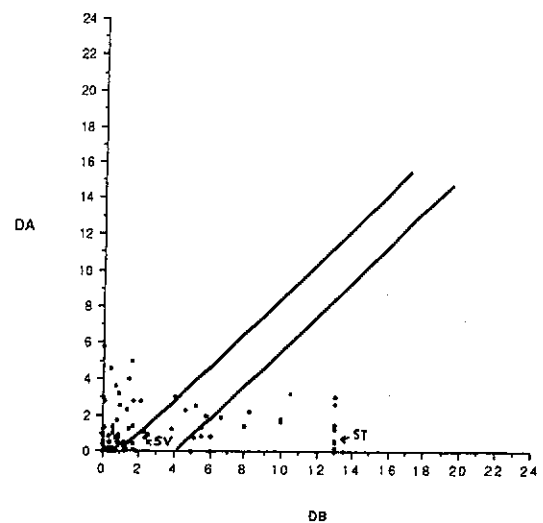
Lors des tuberculinations simples, faites dans le cadre de la prophylaxie, un très grand nombre d'animaux (plus d'une vingtaine sur un effectif d'une centaine) présentent des réactions positives ou douteuses. La précédente visite de prophylaxie remonte à 2 ans.

Ce contexte répond aux indications de la tuberculination comparative qui est mise en oeuvre 2 mois plus tard.

RESULTATS (figure 3)

On constate une sensibilisation importante du cheptel, détectable par les 2 tuberculines, avec une intensité supérieure en ce qui concerne la tuberculine bovine pour laquelle 9 animaux développent une augmentation du pli cutané supérieure à 11 mm alors qu'elle n'excède 5 mm vis-à-vis de la tuberculine aviaire que pour 2 animaux.

Figure 3 : EARL PAIT



Si, sur l'ensemble du cheptel, une trentaine d'animaux ont une réponse plus importante à la tuberculine bovine qu'à la tuberculine aviaire, douze autres développent un état d'hypersensibilité plus important vis-à-vis de la tuberculine aviaire.

INTERPRETATION

D'après la répartition des nuages de points, le cheptel semble composé de deux sous-populations. Cependant, l'unité statistique étant le cheptel, la conclusion est que le cheptel est infecté par *M. bovis*.

Plusieurs points sont intéressants à noter à partir de cet exemple.

Tous les animaux, à une exception près, présentant une variation du pli cutané supérieure à 11 mm avec la tuberculine bovine sont des animaux de moins de 12 mois. Ceci est en faveur du développement d'un phénomène extrêmement contagieux ou anazootique. Cette interprétation est d'ailleurs confortée par certaines habitudes d'élevage, les laits de mammite sont donnés aux veaux, et on peut supposer qu'une mammite tuberculeuse non diagnostiquée est à l'origine de l'infection des jeunes. Les jeunes, très réceptifs, ont tous été infectés et ont développé un très fort état d'hypersensibilité.

Lors de l'abattage total, de nombreuses saisies ont été réalisées. On constate qu'un animal, qui a été l'objet d'une saisie viscérale importante (avec lésions de tuberculose) est un animal pour lequel les réactions aux deux tuberculines sont très limitées (animal indiqué SV sur la figure 3). En revanche, une saisie totale (ST sur la figure 3) est effectuée sur un jeune de 14 mois ayant très violemment réagi à la tuberculine bovine.

Si la réalité de l'infection du cheptel par *M. bovis* n'est pas contestable, l'infection de l'ensemble des animaux n'est pas pensable d'autant que 2 ans auparavant, le cheptel était indemne. Ainsi, de nombreux animaux ne développent aucune réaction d'hypersensibilité après injection des tuberculines. On constate cependant que 12 animaux développent des réactions plus intenses vis-à-vis de la tuberculine aviaire que vis-à-vis de la tuberculine bovine. Sur le plan fondamental, deux explications peuvent être retenues pour ces individus (ce qui ne modifie en rien l'analyse au niveau du cheptel) : soit pour ces 12 animaux la réponse hétérologue est plus intense que la réponse homologue, soit pour ces animaux (dont un seul a moins de 5 ans) des contacts avec des mycobactéries de l'environnement ont abouti à une sensibilisation détectable surtout par la tuberculination aviaire et il n'est pas interdit de penser que, pour certains de ces animaux

existe une prémunition partielle, aucune saisie n'ayant été effectuée dans ce groupe.

C - GAEC DEUX R...

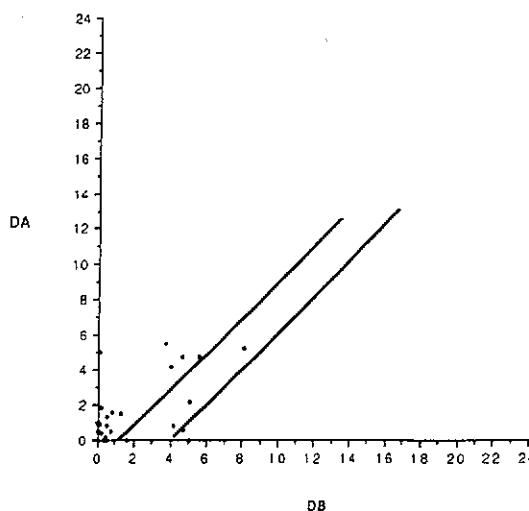
Dans ce cheptel de plus de 70 vaches laitières, indemne de tuberculose depuis plus de 6 ans, réalisant des introductions contrôlées, 9 animaux ont développé, lors des opérations de prophylaxie, des réactions positives ou douteuses vis-à-vis de la tuberculose bovine. Cet élevage avait été contrôlé favorablement 2 ans auparavant.

Une IDC a été décidée et réalisée 10 semaines plus tard, sur les 9 animaux ayant déjà réagi et une vingtaine d'autres pris selon un hasard dicté par la simplicité de la réalisation pratique : vaches en lactation donc rentrées pour la traite.

RESULTATS (figure 4)

On constate que, globalement, les réactions sont modérées : si 9 animaux ont une variation du pli cutané supérieure à 2 mm vis-à-vis de la tuberculine bovine, 6 d'entre eux réagissent également à la tuberculine aviaire. Un seul animal présente une réaction nette à la tuberculine aviaire en l'absence de réaction vis-à-vis de la tuberculine bovine.

Figure 4 : GAEC DEUX R

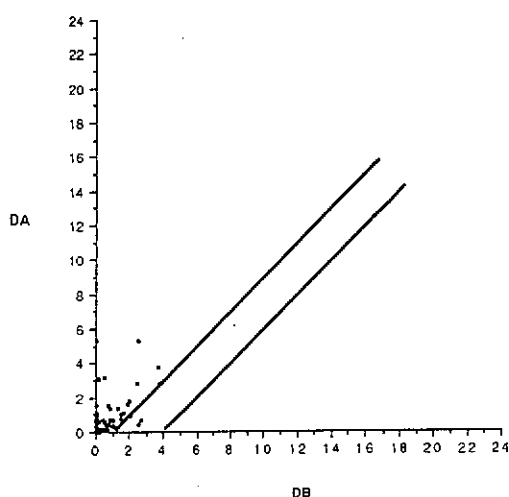


INTERPRETATION

Compte tenu de la répartition des points (6 se trouvent dans les zones positive ou douteuse en ce qui concerne la tuberculose), l'origine de la sensibilisation ne peut être définie. Dans l'expectative, les 3 animaux donnant les réactions les plus intenses vis-à-vis de la tuberculine bovine sont abattus. Aucune lésion n'est visible à l'abattoir.

Pour une meilleure appréhension du cheptel, une nouvelle IDC est décidée 6 semaines plus tard sur l'ensemble. Les résultats sont portés dans la figure 5.

Figure 5 : GAEC DES DEUX R.



On constate une répartition du nuage de points dans la zone en faveur d'une sensibilisation par une mycobactérie autre que *M. bovis*. Par ailleurs, si l'on considère les résultats individuels des animaux qui ont subi les deux intradermotuberculinations comparatives, on note en 6 semaines une légère défervescence des réactions.

D - DISCUSSION

Ces trois exemples montrent les difficultés de l'interprétation de l'intradermotuberculination comparative sur le terrain. Si sa mise en oeuvre sur un nombre limité d'animaux peut ne poser aucun problème d'interprétation comme pour le GAEC NIC..., il peut en être différemment dans d'autres cheptels. Ainsi, si l'on reprend la configuration obtenue avec l'EARL PAI..., on a vu que le nuage de points évoquait deux sous-populations, l'une composée dans sa majorité des plus jeunes animaux de l'exploitation et authentiquement infectée par *M. bovis*, l'autre composée probablement aussi d'animaux infectés par *M. bovis* mais hétérogène du fait de l'existence d'autres animaux probablement sensibilisés par une autre mycobactérie. Dans un tel cas, la mise en oeuvre de l'IDC sur une population restreinte aurait pu conduire à des difficultés d'interprétation. En effet, il est recommandé de réaliser cette épreuve sur tous les animaux qui ont répondu positivement à la tuberculination simple et un certain nombre d'animaux pris au hasard. On peut très bien imaginer que l'IDC aurait pu être mise en oeuvre, pour des raisons pratiques, sur les seuls animaux en stabulation entravée, donc les adultes, privant ainsi l'opérateur de l'information décisive apportée par les jeunes de 12 mois. L'infection tuberculeuse de ce cheptel aurait pu ne pas être détectée.

Cette difficulté de décision est d'ailleurs illustrée par le cas du GAEC DES 2 R..., la première IDC laissant planer un doute sur l'origine de la sensibilisation à conduit à éliminer des animaux. Le choix de ces animaux, fait sur l'intensité de la réaction vis-à-vis de la tuberculine bovine, ne se justifie pas. Il n'existe en effet aucune corrélation entre l'intensité de la réaction et l'ampleur des lésions et donc le risque épidémiologique que constitue ces animaux. L'utilisation dans l'IDC mise en oeuvre sur un échantillon limité, de tous les animaux qui ont déjà réagi à la tuberculine bovine lors de la tuberculination simple, apporte un biais de sélection par une sur-représentation (prévisible) des animaux pour lesquels la réaction hétérologue est très intense.

III - CONCLUSION

Outil performant, l'IDC n'est pas un test de dépistage individuel. Elle ne peut être interprétée qu'à la lumière d'un raisonnement épidémiologique portant sur la globalité du cheptel au sein duquel l'effet cohorte peut n'être décelé que sur la totalité du cheptel. C'est pourquoi, quand l'ensemble du cheptel ne peut

être raisonnablement soumis au test, il est indispensable que l'échantillon minimal comporte un nombre (aux termes de la circulaire, cf. annexée), supérieur au nombre d'animaux ayant réagi à l'I.D.S., ce nombre devant être maximal dans les limites du possible.

IV - BIBLIOGRAPHIE

1. André-Fontaine G.- Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives : impact de la qualité des analyses en épidémiologie. *Epidémiol. santé anim.*, 1990, 17, 29-40.
2. Bénét J.J.- Qualité des tests, application à un exemple : la tuberculose bovine. *Epidémiol. santé anim.*, 1990, 17, 41-56.

V - REMERCIEMENTS

Aucun de ces résultats n'aurait pu être obtenu sans la coopération des praticiens et des éleveurs, et l'appui des Services Vétérinaires de Loire-Atlantique.

Nous remercions Marie Caparros pour l'aide précieuse qu'elle a apportée pour la réalisation dactylographique de ce travail.



**EXTRAIT DE LA NOTE DE SERVICE
N° 8123 du 23.10.1985**

L'INTRADERMOTUBERCULINATION COMPARATIVE I.D.C.

A. PRINCIPE

Cette épreuve consiste à comparer la réaction présentée par l'animal à une injection de tuberculine bovine, à celle présentée à une injection de tuberculine aviaire pratiquée simultanément.

Elle peut permettre, dans une certaine mesure, de différencier l'infection due au bacille tuberculeux bovin, des infections dues au bacille tuberculeux aviaire ou à d'autres mycobactéries, souvent causes de réactions paraspécifiques chez les bovins.

B. INDICATIONS DE L'I.D.C.

Son emploi est particulièrement indiqué :

1. Lorsqu'une contamination par un bacille d'origine aviaire ou par d'autres mycobactéries peut être suspectée, notamment en présence de lésions nodulaires du trayon ou de la peau ;
2. En présence d'une forte proportion d'animaux réagissants apparus dans un troupeau jusqu'alors considéré comme indemne et où le risque de tuberculose semble *a priori* exclu ;
3. Lorsque, dans un troupeau considéré comme infecté, les lésions tuberculeuses macrospiques font défaut à l'abattage des animaux déjà éliminés ;
4. Lorsque, dans un troupeau, seules sont constatées des réactions douteuses à la tuberculine bovine.

Seront soumis à l'I.D.C., pour autant que l'indication en soit posée :

- Au minimum tous les animaux ayant réagi à l'I.D.S. avec éventuellement un échantillonnage de quelques sujets pris pour témoins,
- Ou tout le troupeau (si une précédente série d'I.D.C. réalisée sur quelques sujets n'a pas permis d'aboutir à une conclusion définitive).

